

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 24520101153333

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

去泛素化蛋白 HAUSP 与卵巢癌关系的研究

Deubiquitination protein HAUSP with Ovarian cancer

尹 浩

指导教师姓名: 毛宇彬 副教授

专 业 名 称: 医 学 微 生 物

论文提交日期: 2013 年 5 月

论文答辩时间: 2013 年 5 月

学位授予日期: 2013 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2013 年 5 月

去泛素化蛋白 HUS1 与卵巢癌关系的研究

尹浩

指导教师

毛宇彬
副教授

厦门大学

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要

目的:观察 HAUSP 在卵巢癌组织中的表达及其与卵巢癌临床病理联系, 比较敏感细胞株和耐药细胞株给予顺铂治疗时 HAUSP 和 MDM2, P53 表达的关系, 以此探讨给予顺铂治疗时 HAUSP 与 MDM2/P53 分子网络之间的关系。

方法:采用免疫组织化学方法(二步法)检测卵巢癌组织芯片中 HAUSP 的表达情况, 分析卵巢癌中 HAUSP 的表达与卵巢癌的临床组织病理类型、FIGO 分期的关系, 进而采用 Western blot 结合免疫荧光检测了 HAUSP 在 7 株卵巢癌细胞株中的表达情况; 为明确给予顺铂治疗时 HAUSP 与 MDM2/P53 分子网络之间的关系, 采用 Western blot 比较敏感细胞株与耐药细胞株中 HAUSP, MDM2, P53 的表达情况。

结果 :与正常卵巢组织相比, HAUSP 在浆液性乳头状腺癌以及粘液性乳头状腺癌组织中的表达有显著性差异。HAUSP 在正常卵巢组织中无表达, 在浆液性乳头状腺癌以及粘液性乳头状腺癌组织中显著高表达, 且主要表达在细胞核。HAUSP 表达与卵巢癌组织类型及临床 FIGO 分期无相关性。HAUSP 在卵巢癌细胞株内广泛表达, 并且定位在细胞核, 其中 HAUSP 在卵巢癌 P53 野生型的顺铂敏感株 A2780S 和其配对的 P53 突变型顺铂耐药株 A2780CP 中的表达有差异。给予小剂量顺铂治疗后 顺铂敏感株 A2780S 中 HAUSP 含量随之增加, 并呈顺铂浓度依赖性, 给予较大剂量顺铂时, HAUSP 的含量开始下降; 同时 HAUSP 下游靶点蛋白 MDM2 的含量呈现顺铂浓度依赖性的降低, 而 P53 呈现顺铂浓度依赖性的增加。给予同样浓度顺铂治疗时, 耐药株 A2780CP 中 HAUSP 的含量随顺铂浓度升高而升高, 呈现顺铂浓度依赖性, 且泛素连接酶 MDM2 的含量也随之增加, 而 p53 的含量相对稳定状态。A2780CP 细胞株耐药发生 P53 突变, 而 HAUSP 的增加有利于细胞对抗顺铂, 提示在给予顺铂治疗时, 敏感株 A2780S 和耐药株 A2780CP 中 HAUSP, MDM2, P53 之间存在着不同的调控机制。

结论 :在所研究的病例中, HAUSP 在卵巢癌中表达增高, 与卵巢癌临床病理及 FIGO 分期无关, 但有利于 P53 突变细胞对抗顺铂治疗, 可能在某些类型的卵巢癌耐药中发挥一定作用。

关键词: 卵巢癌耐药, 顺铂, HAUSP ,MDM2,P53

Abstract

Objective: TO investigate the expression of Ubiquitin specific processing protease 7 in human ovarian cancer at the tissue level and explore the relationship between the expression of HAUSP and ovarian cancer clinical pathological factors, to detect the expression of HAUSP , MDM2, and P53 in Cisplatin resistant cells in order to explore the relationship between HAUSP and the MDM2/P53 molecular network.

Methods: Immunohistochemical was used to investigate the expression of HAUSP in ovarian cancer tissue microarray and analysis the relationship between HAUSP expression and clinical pathological stage, FIGO stage. And then we detected the expression of HAUSP in 7 ovarian cancer cell lines using western blot and immunofluorescence. In order to clarify the role of HAUSP with the MDM2/P53 molecular network, we detect the proteins HAUSP,MDM2/P53 by comparing on a pair of cisplatin-resistant ovarian cancer cells .

Results: A statistically significant difference of HAUSP expression was observed in normal ovarian tissue compared with serous papillary carcinoma, and papillary mucinous adenocarcinoma, And HAUSP could be seen predominantly in serous papillary adenocarcinoma and mucinous adenocarcinoma cancer cells ,while we could barely detect HAUSP expression in normal ovarian tissue ,and we found that the protein HAUSP were mainly located to cell nucleus. Statistical results showed no relation of HAUSP with the clinicopathological factors and FIGO stage. We further detected the expression of HAUSP in 7 ovarian cancer cell lines, and found positive expression in all 7 cell lines and the expression of HAUSP were located in the cell nucleus. We noticed a significant difference of HAUSP expression in cisplatin-sensitive cells line A2780S compared with its corresponding resistant cell line A2780CP. When the cells were given Cisplatin, HAUSP expression increased in cisplatin-Sensitive cell line A2780S with cisplatin concentration-dependent (in low drug concentration), but HAUSP expression decreased in higher drug concentration and the MDM2 decreased with P53 increased in a cisplatin concentration-dependent

manner. In the cisplatin resistant cell line A2780CP, both HAUSP (cisplatin concentration-dependent,) and MDM2 increased and the P53 expression stayed in a relatively stable level. HAUSP may play a different role in the sensitive cell line and the resistance cell line.

Conclusion: Although no relation with the clinicopathological factors and FIGO stage, the expression of HAUSP has the correlation with malignance of ovarian cancer. HAUSP may play a role with the MDM2/P53 molecule network in the cisplatin resistance ovarian cancer cell line. HAUSP may involved in ovarian cancer chemoresistance to some extent.

Keywords: Ovarian cancer, Cisplatin ,HAUSP / MDM2/P53

目 录

摘 要	I
目 录	IV
第一章 前言	1
1.1 泛素化与肿瘤的发生	1
1.1.1 泛素化蛋白降解系统	1
1.1.2 泛素化-蛋白酶体途径与肿瘤发生	2
1.2 去泛素化与去泛素化特异性蛋白酶	3
1.2.1 去泛素化蛋白体系	3
1.2.2 去泛素化蛋白酶	4
1.3 HAUSP 的结构和功能	5
1.3.1 HAUSP 的结构	5
1.3.2 HAUSP 的生物学作用	5
1.4 HAUSP 与干细胞	6
1.5 HAUSP 与肿瘤	6
1.5.1 HAUSP 与病毒复制	7
1.5.2 HAUSP 与 FOXO4	7
1.5.3 HAUSP 与 Claspin	8
1.6 HAUSP 与卵巢癌耐药	9
1.6.1 HAUSP 与 DNA 的损伤修复	10
1.6.2 HAUSP/MDM2/P53	11
1.6.3 HAUSP 与 NF-KB 信号途径	12
1.6.4 HAUSP 与 PTEN	14
1.7 研究 HAUSP 与卵巢癌关系的意义	15
第二章 材料和方法	16
2.1 实验材料	16
2.1.1 细胞株、肿瘤及正常组织标本	16

2.1.2 主要试剂·····	16
2.1.3 主要仪器·····	17
2.1.4 主要试剂的配置·····	18
2.2 实验方法·····	20
2.2.1 石蜡切片与免疫组织化学染色·····	20
2.2.2 细胞培养·····	22
2.2.3 MTT 细胞增殖曲线·····	24
2.2.4 免疫细胞化学染色·····	25
2.2.5 蛋白印迹·····	26
第三部分 结果与分析·····	30
3.1 HAUSP 在正常卵巢组织和卵巢癌组织中的表达情况·····	30
3.2 HAUSP 和卵巢癌临床病理参数之间的关系·····	31
3.2.1 HAUSP 与卵巢癌恶性的相关性分析·····	31
3.2.2 HAUSP 与卵巢癌病理分期的相关性·····	32
3.2.3 HAUSP 与卵巢癌 FIGO 分期的相关性·····	32
3.3 HAUSP 在卵巢癌细胞系中的表达情况·····	32
3.4 HAUSP 与 MDM2/P53 信号分子网络·····	34
第四部分 讨论部分·····	38
第五部分 结论·····	42
致 谢·····	43
参 考 文 献·····	45

Table of Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	II
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Ubiquitination and tumorigenesis	1
1.1.1 Ubiquitinated protein degradation system	1
1.1.2 Ubiquitination - proteasome pathway and Tumorigenesis	2
1.2 Deubiquitination and deubiquitination specific protease	3
1.2.1 Deubiquitination system	3
1.2.2 Deubiquitination specific protease	4
1.3 The structure and function of HAUSP	5
1.3.1 The basic structure of HAUSP	5
1.3.2 The function of HAUSP	5
1.4 HAUSP and stem cell	6
1.5 HAUSP and Tumor	6
1.5.1 HAUSP and Viral replication	7
1.5.2 HAUSP and FOXO4	7
1.5.3 HAUSP and Claspin	8
1.6 HAUSP and Ovarian cancer chemoresistance	9
1.6.1 HAUSP and repair of oxidative DNA lesions	10
1.6.2 HAUSP/MDM2/P53	11
1.6.3 HAUSP and NF-KB pathway	12
1.6.4 HAUSP and PTEN	14
1.7 The Significance and possibilities of this topic	15
Chapter 2 Materials and Methods)	16
2.1 Materials	16

2.1.1 Cells ,Tumors and Normal Ovarian tissue	16
2.1.2 Reagents	16
2.1.3 Instruments	17
2.1.4 Reagents in detail	18
2.2 Methods	20
2.2.1 Paraffin section and Immuohistochemical staining	20
2.2.2 Cell culture	22
2.2.3 MTT cell proliferation assay	24
2.2.4 Immunofluorescence	25
2.2.5 Western blot	26
Chapter 3 Results	30
3.1 The expression of HAUSP in normal and ovarian cancer tissue	30
3.2 The expression of HAUSP with ovarian cancer clinicopathological factors.	31
3.2.1 The expression of HAUSP with ovarian tissue type	31
3.2.2 The expression of HAUSP with ovarian cancer histological type	32
3.2.3 The expression of HAUSP with ovarian cancer FIGO stage	32
3.4 HAUSP and MDM2/P53 signal pathway	34
Chapter 4 Disscussion	38
Chapter 5 Conclusion	42
Acknowledgements	43
References	45

第一章 前言

卵巢恶性肿瘤是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,卵巢癌的发病率低于宫颈癌和子宫内膜癌居妇科恶性肿瘤的第三位,但死亡率却超过宫颈癌及子宫内膜癌之和,高居妇科癌症首位,是严重威胁妇女健康的最大疾患。目前对卵巢癌的治疗手段仍然是以手术为主,辅以化学治疗的综合治疗。顺铂等一线抗癌药物的联合化疗提高了卵巢癌患者的总体反应率,临床缓解率和中位生存率,但由此而引发的肿瘤细胞原发性和获得性多药耐药(multidrug resistance, MDR)现象,使得卵巢癌患者的五年生存率仅为 30%左右,成为卵巢癌化疗失败的主要原因。因此研究卵巢癌的多药耐药机制,对于解决卵巢癌的多药耐药性,提高肿瘤患者的五年生存率具有重要的意义。

1.1 泛素化与肿瘤的发生

1.1.1 泛素化蛋白降解系统

人体内蛋白质的降解主要有以下三条途径(1)溶酶体系统:外来抗原,血浆蛋白或激素、通过细胞的吞噬作用进入细胞,与细胞内物质结合形成吞噬小体,吞噬小体再与溶酶体结合,经溶酶体内的酸性水解酶的水解作用使蛋白分解,目前认为溶酶体系统主要参与细胞外蛋白质和细胞表面受体的水解^(1,2); (2)细胞内的钙离子调节的钙激活蛋白酶,此系统主要参与机体的组织损伤、坏死和细胞自溶⁽³⁾; (3)ATP 依赖的泛素-蛋白酶体蛋白水解途径,目前的研究证明,泛素-蛋白酶体途径是机体在正常条件下蛋白降解的主要途径⁽⁴⁾。

泛素化-蛋白酶体蛋白水解体系的主要参与者是泛素分子和 26s 蛋白酶体。泛素是一个小分子化合物,相对分子质量为 8500,只含有 76 个氨基酸,因其序列高度保守并且在生物体内大量存在,故而得名⁽⁵⁾。

26s 蛋白酶体是泛素化标记的底物蛋白的主要作用者,其是有 1 个 20s 微粒体状亚单位和两个环状的 19s 亚单位组成,其中 19s 亚单位的主要作用是识别,转运和拆开折叠的底物。而 20s 亚单位是一种柱状微粒,其基本结构是 4 个重叠

的环状物，每个环状物含有 7 个多肽亚基，外侧的连个环状结构被称为 α 亚基，内侧的环状结构为 β 亚基，所以 20s 亚基可写为 $\alpha_{1-7} \beta_{1-7} \beta_{1-7} \alpha_{1-7}$ ⁽⁶⁾。

泛素-蛋白酶系统对蛋白的特异性降解主要分为两个步骤：泛素分子的活化过程和底物蛋白的降解过程。泛素分子的活化过程主要有三种酶参与，E1 泛素活化酶 (ubiquitin-activating enzyme, UBA, E1)，E2 泛素转移酶 (ubiquitin-conjugating enzyme, UBC, E2)，E3 泛素连接酶 (ubiquitin-protein-ligase, E3)。泛素的活化过程是一个耗能的过程，是一个 ATP 依赖的酶促反应。①：首先是在 ATP 供能的情况下，E1 泛素活化酶催化泛素分子 c 末端（羧基端）的甘氨酸与 ATP 结合，形成 ub(泛素)-腺苷酸中间产物，然后被活化的羧基端被转移到 E1 泛素连接酶 Cys(半胱氨酸)残基上的-SH 键上，形成高能硫酯键⁽⁷⁾。②：含有高能硫酯键的泛素分子通过转酰基作用，被转移到 E2 泛素转移酶的特异的半胱氨酸 (Cys) 残基上，形成 E2-ub 硫酯，此化合物可以促使泛素分子羧基端的甘氨酸残基与靶蛋白的赖氨酸残基 (lys) 的氨基端形成共价键⁽⁸⁾。③：通常情况下，E3 泛素连接酶先和底物蛋白特异性的结合，E3 泛素连接酶催化 E2 泛素转移酶和底物蛋白接近，继而催化底物蛋白与 E2 泛素连接酶连接的泛素分子结合，催化完成底物蛋白的泛素化标记。如果底物蛋白为碱性蛋白，则泛素分子也可以直接的从 E2 泛素转移酶转移到底物蛋白，形成 Ub 蛋白复合物⁽⁹⁾。E3 泛素连接酶是泛素-蛋白酶系统的主要成分，在肿瘤的形成过程中扮演者重要的角色。

底物蛋白的降解过程主要参与者为 26s 蛋白酶体，其有两个亚基组成，19s 亚基和 20s 亚基。19s 亚基主要起调节作用，特异性识别并结合被泛素特异性标记底物蛋白，改变底物蛋白的构象⁽¹⁰⁾，靶蛋白被识别后转移到核心蛋白组分 20s 亚基而被进一步的被催化降解。而泛素分子被解离下来，释放到细胞质中被重复利用。

总之，泛素-蛋白酶体蛋白降解途径参与和调控细胞的增殖，分化和凋亡，高度选择性的进行细胞蛋白质的转换，是哺乳动物主要的蛋白质质控系统，它对于维持细胞的各项正常生理功能具有非常重要的意义。

1.1.2 泛素化-蛋白酶体途径与肿瘤发生

近年的研究证明泛素化系统与恶性肿瘤的发生发展有着密切的联系，其主要

作用机理是此系统通过调控各种与恶性肿瘤发生发展相关的各种蛋白的含量,进而调控细胞周期控制体系来调节肿瘤的发生发展。

p27kip1 是一种重要的细胞周期负性调控蛋白, 目前发现 p27 的主要作用靶点是 cyclinE2-Cdk2、cyclinD-Cdk2 等 G1 期蛋白激酶, p27 主要通过与相应细胞周期蛋白结合, 进而抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK 激酶) 的活性, 从而把细胞周期阻断在 G1 期^(11,12)。

大量的研究证明, p27 在多种肿瘤细胞中的表达量要远低于正常细胞^(13,14), P27 在肿瘤发生发展中的作用主要是通过其对细胞周期的调控和影响肿瘤细胞的凋亡来实现的。研究表明, p27 蛋白在大多数肿瘤中的异常表达主要是受到 Skp2 依赖的泛素-蛋白酶体的调节, Skp2 作为一种特异性的 E3 泛素连接酶, 其可以特异性的介导 187 位苏氨酸被磷酸化的 p27 蛋白的泛素化降解⁽¹⁵⁾, 从而导致 p27 对细胞周期和肿瘤细胞的凋亡机制调控的紊乱, 进而诱发肿瘤。

NF- κ B 是细胞内重要的转录因子, 其通过调节一系列下游靶基因的转录, 在机体的发育, 损伤, 炎症反应和肿瘤的发生, 发展中发挥着重要作用。在正常生理状态 NF- κ B 与其抑制蛋白 I κ B 相互作用而处于失活状态。但在各种应激条件下 (如 DNA 损伤, 氧化压力) 时机体会激活 NF- κ B 信号途径来参与各种细胞应激反应。目前的研究证明 NF- κ B 信号通路的活化依赖于其抑制蛋白 I κ B 的泛素化降解, 而整个过程需要机体的精确调控, I κ B 的异常泛素化降解, 将会引发 NF- κ B 信号转导途径的异常活化, 会造成机体各项生命活动的紊乱, 甚至于肿瘤的发生⁽¹⁶⁾。

此外有文章报道, VHL 基因编码的蛋白质 pVHL 具有 E3 泛素连接酶的活性, 其可以诱导缺氧诱导因子 HIF 的泛素化降解。而缺氧诱导因子 HIF 在肿瘤新生血管的形成方面发挥着重要作用, 其可以通过调节下游血管内皮生长因子 VEGF 的表达, 进而参与肿瘤血管的形成, 促进肿瘤发生。异常的 pVHL 功能将会导致 HIF 的异常积累, 从而促进肿瘤的发生, 发展⁽¹⁷⁾。

1.2 去泛素化与去泛素化特异性蛋白酶

1.2.1 去泛素化蛋白体系

泛素-蛋白酶体途径是细胞内主要的蛋白质降解途径, 此过程需要 ATP 提供

能量,并且具有高度的选择性,而去素化是泛素-蛋白酶体途径的逆过程,两者相互作用,在机体细胞稳态的维持方面发挥着非常重要的作用。

研究表明,泛素化/去泛素化途径积极的参与机体的多种生理过程如:细胞内各种信号转导途径,细胞周期的调控以及 MHC I 类抗原的递呈⁽¹⁸⁾,更有研究报道,此途径可以选择性的调控与凋亡相关蛋白在机体内的含量,从而在细胞凋亡的调控方面也发挥着积极作用⁽¹⁹⁾。

去泛素化是指被泛素特异性标记的底物蛋白在特异性水解酶的催化作用下使泛素分子解离的过程,去泛素化是泛素化的逆反应,其中去泛素化特异性蛋白酶在此过程中发挥重要作用。

1.2.2 去泛素化蛋白酶

去泛素化特异性蛋白酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)是一类在人体内大量存在的蛋白酶,近年来的研究表明去泛素化蛋白酶积极的参与转录活性和蛋白酶体的活性的调控、在肿瘤的形成和器官的发生等方面也发挥着巨大的作用。根据其同源性,去泛素化特异性蛋白酶主要分为两大家族:即泛素特异性蛋白酶(UBPs 或 DSPs)和泛素羧基端水解酶(UCHs)。这两类酶的主要作用机理都是利用其硫醇基团的活性水解泛素分子羧基末端的酯键,肽键或者异肽键,特异性的将泛素分子从靶蛋白上解离下来,重新利用⁽²⁰⁾。

泛素羧基端水解酶(ubiquitinC-terminalhydrolases, UCHs),分子量大约为 20-30KD,属于半胱氨酸蛋白酶家族。此家族的蛋白酶主要作用于一些小分子的游离基团,主要作用机理是通过裂解多肽-泛素复合物羧基端 76 位的甘氨酸,从而使泛素分子从小分子的多肽上释放出来,促进泛素分子的重复利用,对泛素-蛋白酶体蛋白降解系统有着至关重要的意义。这个家族的主要成员包括 UCH-L1、UCH-L2 和 UCH-L3 和 YUH1 等^(21, 22)。

泛素特异性修饰酶(ubiquitin-specific processing enzymes, UBPs/USPs)与泛素羧基端水解酶的作用对象相反,其主要作用于大分子蛋白质,由于此家族的蛋白酶还有 his 盒和 Cys 盒,连个保守的序列,能够特异性的作用于基本所有的氨基酸残基,同时此家族蛋白酶还具有能够处理各种异构肽的功能,所以此类蛋白酶被认为能够转移大分子多聚泛素链有关。此家族的主要成员有,UBP41、UBP4、HAUSP 等^(23, 24)。

1.3 HAUSP 的结构和功能

1.3.1 HAUSP 的结构

HAUSP(疱疹病毒属泛素特异性蛋白酶)又被称为 usp7, 是一种特异性的去泛素化蛋白酶, 属于泛素特异性修饰酶家族成员。HAUSP 的相对分子质量为 135KD, 有 1102 个氨基酸组成。HAUSP 作为一种典型的泛素特异性修饰酶, 其主要作用是特异性的催化被泛素特异性标记的底物蛋白上解离泛素分子, 促进泛素分子的循环利用。

目前的研究证明, HAUSP 的催化核心结构域大约 40kD, 有 352 个氨基酸组成一个 $75\text{\AA} \times 45\text{\AA} \times 40\text{\AA}$ 的右手结构, 此结构主要有三个相对保守的区域组成, 指形结构域, 掌形结构域, 拇指结构域, 其中指拇指结构域包括 8 个 α -螺旋和 N 端的 Cys 盒子结构, 两者结合形成一个伸长的拇指状结构, 掌形结构有 8 个位于中心的 β -折叠和周边起到支持作用的两个 α -螺旋和一些表面无规卷曲组成。掌形结构中的 6 个 β -折叠组成一个反向平行的 β -折叠片, 最后 β -折叠片包裹拇指结构, 形成一个深深的裂缝。而半胱氨酸盒子 (Cys box) 和组氨酸盒子 (his box) 就定位在裂缝的相对区域。而指形结构域有 4 个位于中心的和两个位于顶端的 β -折叠组成。HAUSP 的活性位点位于掌型结构和拇指结构之间, 其大小刚好适合分子量为 8KD 的泛素分子, 指形结构富含多种酸性氨基酸, 可以根据底物的 c 末端的特点将其定位于活性位点。目前发现, HAUSP 的作用对象主要是一些大分子多聚泛素链, 并且其能够处理各种异肽段, 在维持机体正常生理功能方面发挥重要的作用⁽²⁵⁾。

1.3.2 HAUSP 的生物学作用

HAUSP 最初是在被病毒感染的细胞中被发现, 研究发现 HAUSP 可以和病毒蛋白 ICP0 (herpes simplex virus type 1 regulatory protein) 和 EBNA1 (Epstein-Barr nuclear antigen 1) 相互作用, 进而调节 ICP0 的稳定性和 EBNA1 的转录活性^(26, 27), 随着研究的深入, 多种可以和 HAUSP 相互作用的底物蛋白被发现和鉴定^(28, 29), 目前的研究认为 HAUSP 不仅参与病毒的复制, 细胞周期的调控和免疫反应, 同时在 DNA 的损伤修复, 肿瘤抑制和表观遗传的调控方面也发挥着重要的作用⁽³⁰⁾。

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库